Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. F. Heni

Tagesprofile von Desoxycorticosteron und Cortisol bei drei Gesunden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Brigitte Nußbaum geb. Streich
aus Ebingen
1977

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. F. Heni

Tagesprofile von Desoxycorticosteron und Cortisol bei drei Gesunden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Brigitte Nußbaum geb. Streich
aus Ebingen
1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. R. Lempp

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Rössler
(Professor Dr. F. Heni)

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. K. Hayduk

Für ihre unermüdliche Unterstützung möchte ich Frau Professor Dr. Rössler ganz herzlich danken.
Auch Frau Gaco sei für die Hilfe bei den Laborarbeiten, besonders für die Bestimmung der Renin- und Aldosteronwerte gedankt.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523702_0051

INHALTSVERZEICHNIS

I) Einleitung 1

II) Methode 6

1) Kasuistik

2) Versuchsbeschreibung

3) Bestimmung von Desoxycorticosteron (DOC) 8

a) Extraktion und Papierchromatographie

b) Radioimmunologischer Ansatz und Berechnung

4) Bestimmung von Cortisol 12

a) Extraktion und Papierchromatographie

b) Kompetitive Proteinbindungsreaktion und Berechnung

III) Versuchsergebnisse 16

A) Beschreibung der Tagesschwankungen von Desoxycorticosteron (DOC) im Plasma 16

1) G. P.

2) J. C.

3) G. W.

B) Beschreibung der Tagesperiodik von Cortisol . 21

1) G. P.

2) J. C.

3) G. W.

C) Vergleich der DOC- und Cortisol-Tagesprofile bei den einzelnen Versuchspersonen 26

1) G. P.

2) J. C.

3) G. W.

IV) Diskussion 32

1) Cortisol-Tagesprofile

2) Vergleich der Tagesprofile von DOC und Cortisol

3) Allgemeine Grundlagen der Tagesrhythmik

V) Zusammenfassung 52

VI) Literaturverzeichnis 54

I) EINLEITUNG

Aus zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre geht hervor, daß die Stoffwechselvorgänge im menschlichen Körper tageszeitlichen Schwankungen unterworfen sind (2, 11, 12, 14, 15, 21, 22, 23, 25, 26, 31, 32, 33, 36, 41, 42, 43). Dies zeigt sich sowohl in Änderungen der Körpertemperatur, der Bestandteile des Blutserums und in der Zusammensetzung und Konzentration des Harns, worin sich ebenfalls physiologische wie pathologische Veränderungen der metabolischen Vorgänge widerspiegeln.

Das Wissen um die Existenz tagesrhythmischer Veränderungen ist für die Klinik von Bedeutung, da mit den üblichen laborchemischen Routineuntersuchungen nur Momentanwerte erfaßt werden, die wenig Aussagekraft im Hinblick auf die Intaktheit der verschiedenen Regulationsmechanismen des Stoffwechsels haben. Auf dem Gebiet der Endokrinologie, wo es in besonderem Maße darum geht, Funktionszusammenhänge und Regulationsmechanismen im Hormonsystem aufzuklären, sind Arbeiten über Tagesrhythmen einzelner Hormone (11, 14, 22, 25) sowie vergleichende Untersuchungen zwischen mehreren Hormonen (2, 12, 21, 23, 36, 41, 42), bzw. Hormongruppen (23, 31, 32, 33) voll im Gange. Möglicherweise wird die Untersuchung von Tagesrhythmen bei der Diagnostik endokriner Erkrankungen ebenso große Bedeutung erlangen wie die heute gebräuchlichen

Stimulations- und Suppressionstests. Entsprechende Veröffentlichungen bei Fällen mit Cushing-Syndrom lassen dies vermuten (15, 23, 36).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Plasmaspiegeländerungen im Tagesprofil zweier Nebennierenhormone, Cortisol und Desoxycorticosteron (DOC). Während aus zahlreichen Untersuchungen das Verhalten von Cortisol recht gut bekannt ist (14, 21, 22, 23, 25, 31, 32, 33, 36), liegen vergleichbare Arbeiten über DOC nicht vor. Dies mag seinen Grund in der unterschiedlichen physiologischen Bedeutung der beiden Hormone haben.

Cortisol, das in der Zona fasciculata vorwiegend unter dem Einfluß von ACTH gebildet wird (13), ist das wichtigste natürlich vorkommende Glucocorticoid beim Menschen (1). Es erfolgt keine Speicherung, sondern sofortige Ausschüttung ins Blut (1), wo Cortisol zu 90 % an Transcortin (1, 16, 40), ein α_1-Glykoprotein gebunden wird, und 10 % frei im Plasma gelöst sind (1, 16). Man nimmt an, daß proteingebundenes und freies Cortisol im Gleichgewicht stehen, die gebundene Form inaktiv ist und ein rasch verfügbares Hormonreservoir darstellt, während die freie Cortisolfraktion für die biologischen Effekte verantwortlich ist und die übergeordneten Regulationsmechanismen - den Feedbackmechanismus zwischen Hypophyse und Nebennierenrinde - beeinflußt. Nur die

freie Form soll abbau- und ausscheidungsfähig sein (16). Neben ACTH bewirkt auch Angiotensin die Ausschüttung kleiner Cortisolmengen, was aber physiologisch ohne Bedeutung ist (13, 39).

Die Stoffwechselwirksamkeit von Cortisol ist im wesentlichen charakterisiert durch das antagonistische Verhalten zu Insulin (1). Cortisol vermindert die Aufnahme von Glucose in die Zellen, möglicherweise durch Änderung der Gewebeansprechbarkeit gegenüber Insulin. Man beobachtet eine Tendenz zu Hyperglykämie und eine verminderte Glucosetoleranz. In der Leber findet eine vermehrte Glucose- und Glykogenproduktion aus Abbauprodukten anderer Gewebe statt. Die überwiegend katabole Wirkung kann einmal bedingt sein durch Stimulation von Enzymen, die in Abbauwege des Stoffwechsels eingeschaltet sind, oder zum anderen durch mangelnde Energie für anabole Prozesse - ein Resultat der verminderten Glucoseutilisation (1).

Desoxycorticosteron - Vorstufenprodukt von Corticosteron und Aldosteron (6, 13) - wird zum größten Teil in der Zona fasciculata unter Einwirkung von ACTH gebildet (4, 5, 6, 13). Geringere Mengen entstehen auch in der Zona glomerulosa, die hauptsächlich vom Renin-Angiotensin-System abhängig ist (13). DOC wird bei intakter Nebennierenfunktion nur in kleinen Mengen in die Blutbahn sezerniert (6, 13) und hat mineralocorticoide Wirkung

(4, 5, 6, 10, 27), d. h. es steigert die Natriumrückresorption im distalen Tubulus im Austausch gegen Kalium (27). Mit der Natriumreabsorption ist sekundär eine Vergrößerung des extrazellulären Volumens durch Wasseraufnahme verbunden (35). In physiologischer Konzentration ist die Wirkung von DOC nur gering (13, 27, 30). Die natriumretinierende Fähigkeit beträgt $^1/_{20}$, die kaliumexzernierende $^1/_5$ der Aldosteronwirkung (30). DOC kann im Gegensatz zu Aldosteron, dem wichtigsten Mineralocorticoid (27), einen Anstieg des Extrazellulärvolumens nicht kompensieren und zeigt eine größere Tendenz zu Kaliumverlusten (9). Es sind Fälle von Nebennierenerkrankungen beschrieben worden, bei denen DOC als beherrschendes Mineralocorticoid erschien und die Aldosteronspiegel normal oder sogar erniedrigt waren. Es handelte sich um Kranke mit Cushing-Syndrom bei Nebennierenhyperplasie aufgrund chronischer Stimulation durch ACTH-ähnliche Substanzen (5, 7), oder um Patienten mit malignen Tumoren der Nebenniere oder anderer Organe (Bronchial-Carcinom) (5, 10); eine erhöhte DOC-Sekretion wurde auch in zahlreichen Fällen als Folge eines 17-β-Hydroxylasemangels beobachtet (5, 7). Das klinische Bild, das durch erhöhte DOC-Spiegel ausgelöst wird, ist identisch mit der Symptomatik beim Aldosteronismus: man findet Hochdruck und hypokaliämische Alkalose (3, 5).

Die Fragestellung dieser Arbeit ergibt sich aus folgender Überlegung: Alle Hormone, die unter dem Einfluß von ACTH gebildet und sezerniert werden, müßten identische Veränderungen im Tagesprofil ihrer Plasmaspiegel aufweisen. Da sowohl Cortisol wie DOC primär in Abhängigkeit von ACTH ausgeschüttet werden, und Vergleiche zwischen Tagesrhythmen der Plasmakonzentrationen von ACTH und Cortisol eine gute Übereinstimmung im Verhalten beider Hormone ergeben haben (2, 12, 23), sollen unter diesem Gesichtspunkt auch die Änderungen der Plasmaspiegel von Cortisol und DOC betrachtet werden.

II) METHODE

1) Kasuistik

Die Untersuchung wurde an drei normotensiven Männern im Alter zwischen 19 und 31 Jahren vorgenommen. Zwei der Versuchspersonen, G. P. (20 Jahre) und G. W. (19 Jahre), wurden aus dem Krankengut der Klinik ausgewählt. Sie wurden aufgrund eines unauffälligen endokrinen Status als Normalpersonen angesehen und erschienen für den Versuch deshalb geeignet. Routinemäßig durchgeführte Laboruntersuchungen ergaben keine pathologischen Werte. Bei der dritten Versuchsperson, J. C. (31 Jahre), handelte es sich um einen an der Klinik angestellten Arzt, bei dem ebenfalls kein Anhalt für einen pathologischen Befund gegeben war.

2) Versuchsbeschreibung

Während der 24-stündigen Versuchszeit, die um 9.30 Uhr begann, durften sich G. P. und G. W. frei in der Klinik bewegen. Tagsüber beschäftigten sie sich mit Kartenspielen und Fernsehen. Größere körperliche Anstrengungen wurden vermieden. J. C. war während dieser Zeit als diensthabender Arzt tätig. Er nahm die Blutabnahmen bei sich und den anderen beiden Probanden vor und arbeitete die ganzen 24 Stunden angespannt und ohne Ruhepause, meist in körperlicher Bewegung. Die Mahlzeiten bestanden bei allen aus dem üblichen Klinikessen ohne diätetische Einschränkungen. G. P. und G. W. frühstückten von 7.30 Uhr

bis 8.00 Uhr. Mittagessen gab es von 11.30 Uhr bis 12.00 Uhr und Abendessen von 17.30 Uhr bis 18.00 Uhr. Bei J. C. lagen die Mahlzeiten etwas später: Frühstück von 8.00 Uhr bis 8.30 Uhr, Mittagessen von 12.00 Uhr bis 12.30 Uhr. Nachmittags trank er in der Zeit von 16.00 Uhr bis 18.00 Uhr etwas Kaffee. Das Abendessen wurde zwischen 18.30 Uhr und 19.00 Uhr eingenommen, und während des Nachtdienstes trank er nur Apfelsaft. G. P. und G. W. gingen um 23.30 Uhr ins Bett und schliefen ab 24.00 Uhr. G. W. schlief bis 4.00 Uhr morgens fest. Er wachte auch beim Blutabnehmen nicht auf. G. P. schlief bis 3.00 Uhr. Die Braunüle war nicht mehr durchgängig, sodaß für die noch folgenden Blutabnahmen jedesmal ein erneuter Einstich erforderlich war. G. P. zeigte dabei aber keine Zeichen von Unruhe oder Angst und lag zwischen den Blutabnahmen in ruhigem Halbschlaf.

Die erste Blutabnahme erfolgte um 9.30 Uhr. Allen Probanden wurde zu dieser Zeit eine Braunüle gelegt, durch die stündlich ungefähr 10 ml Blut abgenommen wurden. In der Zeit von 23.00 Uhr bis 1.00 Uhr und von 6.00 Uhr bis 10.00 Uhr wurde alle 30 Minuten Blut abgenommen. Das Blut wurde in Na_2-EDTA-enthaltende Röhrchen gesammelt, die zellulären Bestandteile abzentrifugiert und das Plasma bei -20^{o} C bis zur laborchemischen Untersuchung eingefroren.

3) Bestimmung von Desoxycorticosteron (DOC)

Die Bestimmung wurde nach der in diesem Labor üblichen Methode durchgeführt (17).

a) Extraktion aus dem Plasma und Papierchromatographie

1 bis 2 ml Plasma wurden in einen Extraktionskolben gegeben und 50 µl 1n NaOH hinzugefügt. Um DOC nach der Chromatographie auf dem Papierstreifen lokalisieren zu können und Verluste in die Berechnung einzubeziehen, wurde außerdem noch Tritium-markiertes ^{3}H-DOC (Firma Amersham, England) mit einer Aktivität von durchschnittlich 12000 cpm zugegeben. Dieses Gemisch wurde mit 50 ml Dichlormethan eine Minute lang geschüttelt, die untere Phase in einem zweiten Extraktionskolben mit 50 ml 0,1n NaOH kurz geschüttelt. Davon wurde die untere Phase wieder abgetrennt und mit 0,1m Essigsäure eine Minute lang geschüttelt. Der Extrakt wurde über Nacht eingedampft. Zwei Kontrollwerte wurden in gleicher Weise behandelt: ein Leerwert, der anstelle von Plasma 2 ml Aqua bidest. enthielt, und ein Wert, der eine definierte Menge DOC (200 pg DOC in 2 ml Aqua bidest.) enthielt.

Der eingedampfte Extrakt wurde in 3 x 300 µl Äthanol gelöst und mit Mikropipetten auf die Papierstreifen (Whatman No. 2) aufgetragen. Die Streifen waren zuvor in Methanol gewaschen worden. Chromatographiert wurde in einem absteigenden System, das folgendes Gemisch ent-

hielt: Petroleumbenzin 132 ml, Benzol 68 ml, Methanol 160 ml, Aqua dest. 40 ml. Die Laufzeit betrug ungefähr sechs bis acht Stunden.

Im Anschluß an die Chromatographie wurde mit einem Scanner die Stelle lokalisiert, an der das radioaktiv markierte ^{3}H-DOC und damit auch das unmarkierte DOC lag. Die Chromatogramme und die vom Scanner geschriebenen Kurven wurden einander zugeordnet. Dort, wo die Scanner-Kurven einen Peak aufwiesen, wurden 3 cm aus dem Chromatogramm ausgeschnitten und mit 5 ml Methanol die enthaltene Substanz herausgelöst, und zwar zwei Stunden lang. Das Eluat wurde eingedampft, der Bodensatz in 1 ml lysozymhaltigem Trisacetatpuffer aufgelöst und so für den radioimmunologischen Ansatz vorbereitet.

b) Radioimmunologischer Ansatz und Berechnung

Für den radioimmunologischen Ansatz wurden Kaninchen-Antisera der Firma NEN verwendet, die spezifische Antikörper gegen DOC enthalten. Diese Antikörper reagieren sowohl mit markiertem ^{3}H-DOC bekannter Menge als auch mit dem nicht markierten DOC unbekannter Menge in einer Gleichgewichtsreaktion. Je größer die endogene unbekannte Hormonkonzentration ist, umso weniger ^{3}H-DOC wird vom Antikörper gebunden. Mittels physikalischer Verfahren wird das an Antikörper gebundene Hormon abgetrennt und aus seiner Aktivität die unbekannte Hormonmenge berechnet.

Bei Plasmaansatz und Standard wurden für jeden Wert Doppelbestimmungen durchgeführt. Bei jeder neuen Plasmaansatzreihe wurde ein Standard mitangesetzt, der bekannte Mengen von unmarkiertem DOC (Firma Serva, Heidelberg) in aufsteigender Konzentration enthielt: 0 pg, 12,5 pg, 25 pg, 50 pg, 100 pg, 200 pg, 400 pg DOC. In diese Röhrchen wurden noch 0,1 ml ^{3}H-DOC (1200 cpm) und 0,1 ml Antiserum pipettiert. Als 100 % - Bezugswert wurden 0,1 ml ^{3}H-DOC mit 0,7 ml Puffer angesetzt. Hier wurde kein Antiserum zugefügt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Standard und Plasmaansatz für DOC

Probe					
1/2	0,7 ml	Puffer	+ 0,1 ml	^{3}H-DOC	
3/4	0,1 ml	"	+ "	+ 0,1 ml	Antiserum
5/6	12,5 pg	DOC	+ "	+	"
7/8	25,0 pg	DOC	+ "	+	"
9/10	50,0 pg	DOC	+ "	+	"
11/12	100,0 pg	DOC	+ "	+	"
13/14	200,0 pg	DOC	+ "	+	"
15/16	400,0 pg	DOC	+ "	+	"
17	0,6 ml	Puffer	+ 0,2 ml	Eluat Nr. 1	
18/19	0,2 ml	Eluat Nr. 1	+ 0,1 ml	Antiserum	
20	0,6 ml	Puffer	+ 0,2 ml	Eluat Nr. 2	
21/22	0,2 ml	Eluat Nr. 2	+ 0,1 ml	Antiserum	

usw.

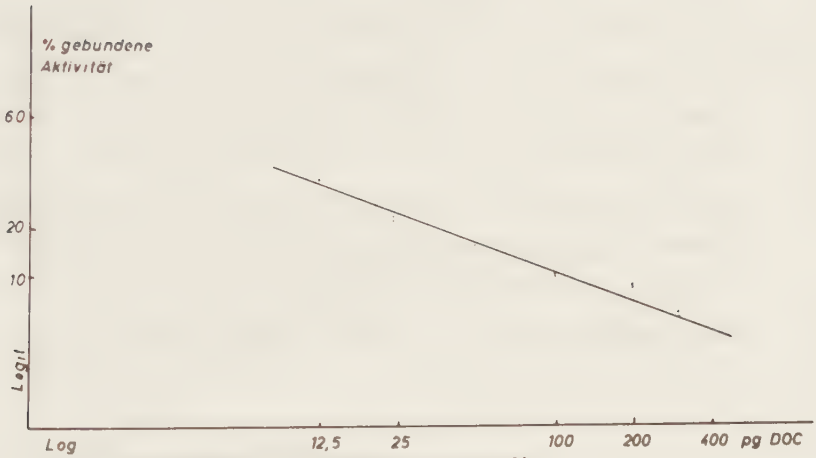

Abb. 1: Standardkurve von Desoxycorticosteron (DOC)

Beim Plasmaansatz wurden für den Bezugswert zunächst 0,6 ml Puffer und 0,2 ml des in Puffer aufgelösten Plasmaeluates angesetzt. Je 0,2 ml Eluat wurden mit 0,1 ml Antiserum versetzt, bzw. in ein 10 ml Aquasol (NEN) enthaltendes Szintillationsgefäß pipettiert, um die im Plasmaeluat noch enthaltene Aktivität zu bestimmen. Alle Röhrchen wurden geschüttelt und zwei Stunden lang bei 4^{o} C inkubiert. Nach der Inkubation wurden zu jedem Antiserum enthaltenden Röhrchen 0,5 ml Kohle-Dextran-Suspension (mit Trisacetatpuffer 1:20 verdünnt) hinzugefügt, geschüt-

telt und sofort anschließend bei 4° C und 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Der Überstand, der die an Antikörper gebundene Aktivität enthält, wurde in Szintillationsgefäße gefüllt und die Aktivität in einem Szintillationsspektrometer (Firma Packard) zehn Minuten lang gezählt.

Die Standardkurve erhält man, indem man die Aktivität der Standardwerte in % der Aktivität des Bezugswertes ausdrückt und gegen die DOC-Konzentration aufträgt. Im Logit-Log-Maßstab ergibt sich ein linearer Abfall bei steigender DOC-Konzentration (Abbildung 1).

Die einzelnen Plasmawerte werden ebenfalls prozentual auf den entsprechenden Plasmaausgangswert bezogen und die jeweilige im Plasma enthaltene DOC-Menge in pg aus der Standardkurve abgelesen. Die Umrechnung auf ng DOC/100 ml erfolgt mit der Formel:

$$\text{ng DOC/100 ml Plasma} = \frac{\text{Abgelesene pg DOC x zugefügte Aktivität (cpm) x 100 ml}}{\text{Eluataktivität (cpm) x Plasmaausgangsvol. (ml) x 1000}}$$

4) Bestimmung von Cortisol

Sie wurde mit einer Proteinbindungsreaktion durchgeführt (34).

a) Extraktion und Chromatographie

1 bis 2 ml Plasma, 50 µg 1n NaOH und 50 µl ^{3}H-Cortisol (10000 cpm) (Firma Amersham) wurden nacheinander zwei Mal mit je 30 ml Dichlormethan, 50 ml 0,1m Essigsäure und 50 ml Aqua bidest. extrahiert. Der Extrakt wurde eingedampft. Es wurden wieder zwei Kontrollwerte, 2 ml Aqua bidest. statt 2 ml Plasma und 16 µg Cortisol (Firma Merck) in 2 ml Aqua bidest. mitextrahiert. Die Papierchromatographie (Whatman No. 2) erfolgte mit dem Gemisch Benzol : Methanol : Wasser = 200 : 100 : 100. Die Lokalisation der Cortisolfraktion und das Herauslösen des Hormons erfolgte wie bei DOC.

b) Proteinbindungsreaktion und Berechnung

Für die Cortisolbestimmung wurde keine Antigen-Antikörper-Reaktion, sondern eine kompetitive Proteinbindungsreaktion verwendet. Das Prinzip ist beim radioimmunologischen Ansatz und bei der kompetitiven Proteinbindungsreaktion dasselbe. Transcortin, ein α_1-Globulin mit hoher Affinität für Cortisol, bindet sowohl unmarkiertes Cortisol wie markiertes ^{3}H-Cortisol. Je nach Höhe der unbekannten Cortisolkonzentration im Plasma wird mehr oder weniger ^{3}H-Cortisol aus der Bindung mit Transcortin verdrängt, was sich in einem mehr oder weniger starken Abfall der zugefügten Aktivität zeigt.

Standard- und Plasmaansatz erfolgten nach dem bei DOC be-

schriebenen Prinzip (Tabelle 2).

Tabelle 2: Standard und Plasmaansatz für Cortisol.

Probe											
1/2	0,9 ml	Puffer	+	0,1 ml	^{3}H-Cortisol						
3/4	0,3 ml	"	+	"	+	0,1 ml	Transcortin				
5/6	0,2 ml	"	+	"	+	"	+	0,5 ng	Cortisol		
7/8	0,2 ml	"	+	"	+	"	+	1,0 ng	"		
9/10	0,2 ml	"	+	"	+	"	+	2,0 ng	"		
11/12	0,2 ml	"	+	"	+	"	+	4,0 ng	"		
13/14	0,2 ml	"	+	"	+	"	+	8,0 ng	"		
15/16	0,2 ml	"	+	"	+	"	+	16,0 ng	"		
17/18	0,2 ml	"	+	"	+	"	+	32,0 ng	"		
19	0,9 ml	Puffer	+	0,1 ml	Eluat Nr. 1						
20/21	0,3 ml	"	+	"	+	0,1 ml	Transcortin				
22	0,9 ml	Puffer	+	0,1 ml	Eluat Nr. 2						
23/24	0,3 ml	"	+	"	+	0,1 ml	Transcortin				

usw.

Es wurden wieder Doppelbestimmungen durchgeführt. Nach Zugabe von Transcortin wurden die Röhrchen 30 Minuten bei Zimmertemperatur und anschließend bei 4° C inkubiert. Nach dem Inkubieren wurde in die Transcortin enthaltenden Röhrchen 0,5 ml Kohle-Dextran-Suspension pipettiert und sofort zentrifugiert. Die Aktivität im Überstand, die

dem an Transcortin gebundenen ^{3}H-Cortisol entspricht, wurde zehn Minuten im Szintillationsspektrometer gezählt. Das Aufstellen der Standardkurve und die Errechnung der Plasmawerte erfolgt analog zu DOC. Nach der Beziehung

$$\mu g \text{ Cortisol/100 ml Plasma} = \frac{\text{abgelesene ng Cortisol} \times \text{zugefügte Aktivität (cpm)} \times 100 \text{ ml}}{\text{Eluataktivität (cpm)} \times \text{Plasmavolumen (ml)} \times 1000}$$

wird die in ng abgelesene Cortisolmenge in µg/100 ml umgerechnet.

III) VERSUCHSERGEBNISSE

A) Beschreibung der Tagesschwankungen von Desoxycorticosteron (DOC) im Plasma:

1) G. P. (Abbildung 2):

Bei G. P. finden wir morgens und am frühen Nachmittag die niedrigsten DOC-Werte. In der Zeit von 6.00 Uhr bis 14.00 Uhr treten nur drei kleine Fluktuationen auf, die sich zwischen einem Minimalwert von 6,8 ng % und einem Maximalwert von 9,95 ng % bewegen: Von 6.30 Uhr bis 7.30 Uhr steigt DOC von 8,5 ng % auf 9,0 ng % (Frühstückszeit 7.30 Uhr), von 9.00 Uhr bis 9.30 Uhr von 7,2 ng % auf 9,95 ng % (9.30 Uhr Einführen der Braunüle) und von 11.00 Uhr bis 13.00 Uhr von 7,2 ng % auf 9,35 ng % an (11.30 Uhr bis 12.00 Uhr Mittagessen).

Im weiteren Verlauf des Nachmittags und in den frühen Abendstunden (von 14.00 Uhr bis 19.00 Uhr) folgen zwei Sekretionsphasen, bei denen die Plasma-DOC-Konzentration die höchsten Werte während des Tages erreicht. Von 14.00 Uhr bis 15.00 Uhr erfolgt ein relativ steiler Anstieg von 8,03 ng % auf 15,85 ng % mit anschließendem kontinuierlichem Abfall auf 9,05 ng % um 17.00 Uhr. Der nächste Gipfel folgt um 19.00 Uhr mit 16,3 ng % (Abendessen 17.30 Uhr bis 18.00 Uhr). Danach fallen die DOC-Spiegel bis 0.30 Uhr mit Ausnahme einer kleinen Schwankung beim

Zubettgehen von 11,1 ng % auf 12,4 ng % zwischen 23.00 Uhr und 24.00 Uhr ab und halten sich während der Schlafperiode auf recht konstanten Werten zwischen 10,00 ng % (1.00 Uhr) und 9,4 ng % (2.00 Uhr).

Nach dem Aufwachen um 3.00 Uhr erfolgt innerhalb einer Stunde ein Anstieg von 9,7 ng % auf 16,4 ng % (4.00 Uhr). Dieser frühmorgendliche Gipfel fällt nahezu kontinuierlich auf die niedrigen Plasmawerte am Morgen ab.

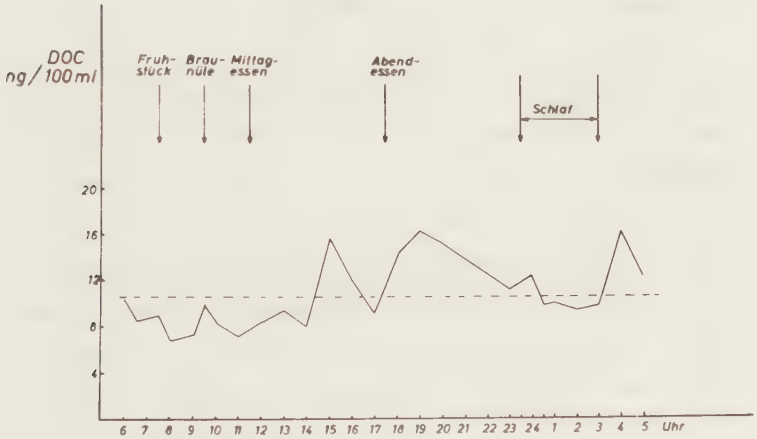

Abb.2 : Desoxycorticosteron (DOC)-Tagesprofil G.P.
---- Tagesdurchschnittswert

2) J. C. (Abbildung 3):

Bei J. C. werden sechs Sekretionsphasen im Verlauf des Tages beobachtet, die sich folgendermaßen verteilen: Von 9.00 Uhr bis 10.00 Uhr steigt DOC rapide vom niedrigsten Wert des Tages, von 10,8 ng % auf nahezu maximale Konzentration von 33,0 ng % an (9.30 Uhr wird die Braunüle gelegt), mit einem weiteren geringen Anstieg bis 11.00 Uhr auf 33,7 ng %. Anschließend erfolgt ein Abfall in zwei Stufen zunächst bis 12.00 Uhr, wo zur Mittagessenzeit ein kleiner Konzentrationsanstieg von 26,6 ng % auf 27,0 ng % beobachtet werden kann (13.00 Uhr). Der Ausgangswert von 10,9 ng % ist um 14.00 Uhr bei einer Halbwertszeit von 48 Minuten erreicht.

Sieben Stunden nach dem letzten hohen Gipfel erscheinen von der Spätnachmittagszeit (18.00 Uhr) bis in die frühen Morgenstunden (2.00 Uhr), also in einer Zeitspanne von acht Stunden vier weitere Peaks: von 14.00 Uhr bis 18.00 Uhr erfolgt eine Erhöhung der Plasma-DOC-Konzentration von 10,9 ng % auf 29,0 ng % (von 16.00 Uhr bis 18.00 Uhr hat J. C. Kaffee getrunken), von 21.00 Uhr (21,5 ng %) bis 22.00 Uhr erreicht DOC den nächsten Gipfel mit 28,9 ng %, ein weiterer folgt um 23.30 Uhr mit einer Erhöhung der Plasmakonzentration von 22,4 ng % um 23.00 Uhr auf 26,8 ng pro 100 ml. Von 24.00 Uhr (21,7 ng %) bis 2.00 Uhr steigt DOC über einen Vorgipfel um 0.30 Uhr (30,0 ng %) auf 35,0 ng % an. Dieser Maximalwert fällt innerhalb von zwei

Stunden auf 11,2 ng % (4.00 Uhr) ab. Die Halbwertszeit beträgt hier 66 Minuten. Bis 6.00 Uhr erfolgt nochmals eine kontinuierliche Erhöhung der Plasma-DOC-Konzentration auf 20,7 ng %, die in unregelmäßigen Schüben bis 9.00 Uhr (10,8 ng %) abfällt.

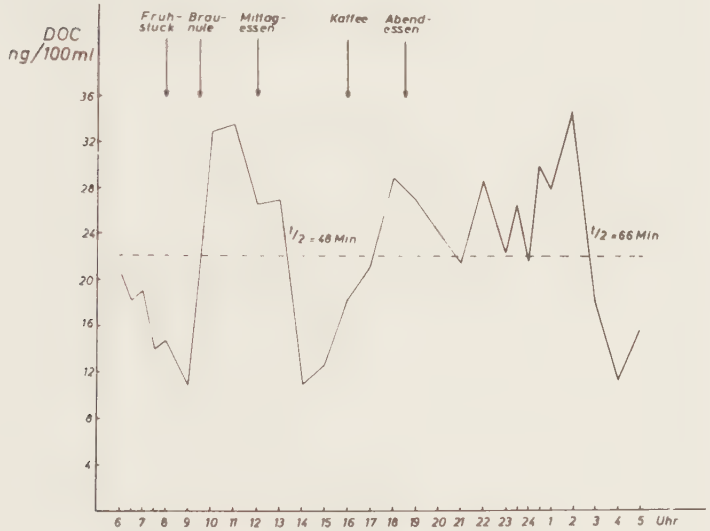

Abb. 3: Desoxycorticosteron(DOC)-Tagesprofil J.C.
---- Tagesdurchschnittswert

3) G. W. (Abbildung 4):

Die tagesrhythmischen Schwankungen von DOC zeigen sieben Gipfelbildungen am Untersuchungstag: Von der zweiten Schlafhälfte an, nach 3.00 Uhr steigt die Plasma-DOC-

Konzentration bis zum Erwachen um 4.00 Uhr auf 14,4 ng % und bis 6.30 Uhr weiter auf 27,1 ng % an. Es folgt ein rascher Abfall bis 7.00 Uhr auf 21,6 ng %. Nach dem Frühstück (7.30 Uhr) wird ein weiterer Gipfel um 8.00 Uhr erreicht in Höhe von 27,4 ng %. Bis 10.00 Uhr fällt DOC relativ steil mit einer Halbwertszeit von 84 Minuten auf 10,1 ng % ab und erreicht nach kontinuierlichem Anstieg um 12.00 Uhr einen Spiegel von 17,9 ng %. (Diese Blutabnahme erfolgte im Anschluß an das Mittagessen).

Nachmittags zeigt die DOC-Kurve eine fallende Tendenz. Lediglich von 13.00 Uhr bis 14.00 Uhr und 17.00 Uhr bis 18.00 Uhr zur Zeit des Abendessens erfolgen Spiegelerhöhungen von 11,6 ng % auf 13,2 ng %, bzw. von 10,0 ng % auf 18,6 ng %. Der tiefste Wert des Tages ist um 20.00 Uhr erreicht bei 6,7 ng %. Danach steigt DOC kontinuierlich bis 22.00 Uhr auf 18,6 ng % an. Vor dem Zubettgehen erfolgt ein Abfall auf 14,0 ng % (23.00 Uhr), dem sich eine stufenweise Erhöhung der Plasma-DOC-Spiegel auf 21,8 ng % um 1.00 Uhr anschließt. In der weiteren Schlafzeit sinkt DOC zunächst langsam, von 2.00 Uhr bis 3.00 Uhr schnell (Halbwertszeit 60 Minuten) von 21,2 ng % auf 10,8 ng % ab.

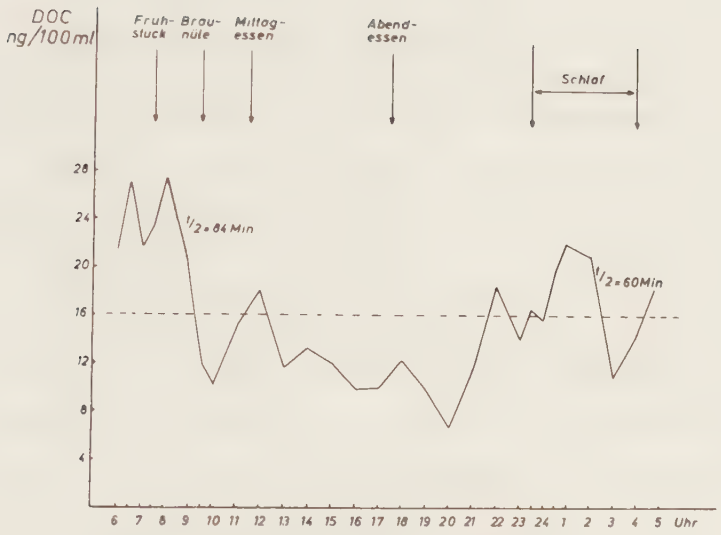

Abb. 4: Desoxycorticosteron (DOC) -Tagesprofil G.W.
----Tagesdurchschnittswert

B) Beschreibung der Tagesperiodik von Cortisol:

1) G. P. (Abbildung 5):

Durch ein Laborversagen fehlen die Cortisolwerte von 6.00 Uhr bis 9.30 Uhr. In der einsehbaren Zeit beobachtet man folgende Veränderungen der Cortisolspiegel im Plasma: Zwischen 10.00 Uhr und 14.00 Uhr steigt Cortisol von 6,73 µg % auf 8,4 µg % an. Im weiteren Verlauf des Nachmittags bis in die späten Abendstunden fällt der Cortisol-

spiegel in verschiedenen Etappen ab: von 14.00 Uhr bis 15.00 Uhr sinkt er kontinuierlich von 8,4 µg % auf 4,74 µg %. Bis 17.00 Uhr bleibt er dann recht konstant und fällt in den nächsten sechs Stunden bis 23.00 Uhr auf den niedrigsten Wert des Tages ab, der bei 1,04 µg % liegt. Beim Zubettgehen und im ersten Drittel der Schlafphase treten zwei kleinere Peaks um 23.30 Uhr und 0.30 Uhr auf mit Anstieg der Cortisolkonzentration von 1,04 µg % um 23.00 Uhr auf 2,38 µg %, bzw. von 1,38 µg % um 24.00 Uhr auf 1,86 µg %. Nach dem Erwachen um 3.00 Uhr setzt eine rapide Erhöhung des Plasmacortisolspiegels von 1,25 µg % (3.00 Uhr) auf 14,0 µg % ein. Dieser Wert ist der höchste, der in der Untersuchungszeit bestimmt wurde.

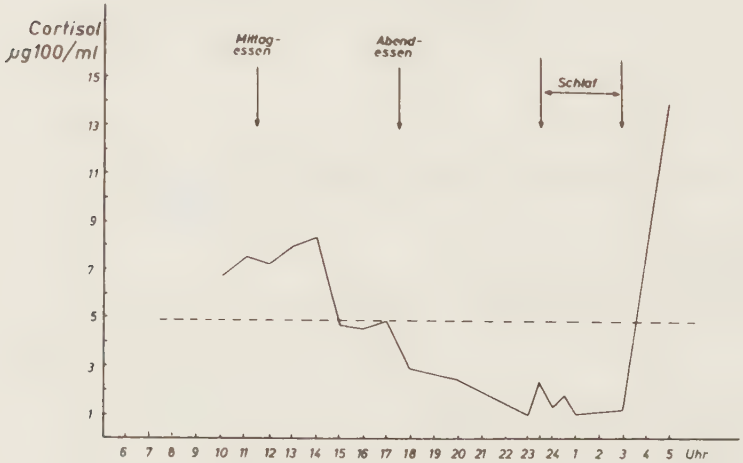

Abb. 5: Cortisol-Tagesprofil G.P

---- Tagesdurchschnittswert

2) J. C. (Abbildung 6):

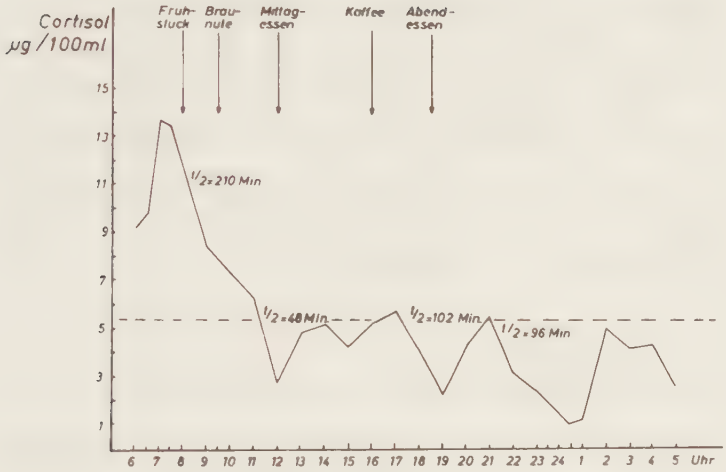

Abb. 6: Cortisol-Tagesprofil J.C.
----Tagesdurchschnittswert

Bei J. C. werden morgens um 7.00 Uhr und 7.30 Uhr die höchsten Cortisolwerte in Höhe von 13,7 µg %, bzw. 13,4 µg % beobachtet. Bis 12.00 Uhr erfolgt ein Abfall in drei verschieden steilen Abschnitten auf 2,7 µg %. In der Zeit von 11.00 Uhr (6,25 µg %) bis 12.00 Uhr beträgt die Halbwertszeit für Cortisol 48 Minuten. Von mittags 12.00 Uhr bis abends 21.00 Uhr treten drei weitere Schwankungen im Plasmacortisolspiegel auf: von 12.00 Uhr bis 14.00 Uhr steigt Cortisol von 2,7 µg % auf 5,12 µg %, von 15.00 Uhr (4,2 µg %) auf 5,73 µg % um 17.00 Uhr. Bis 19.00 Uhr sinkt der Spiegel auf 2,18 µg % ab, die Halbwertszeit

wird auf 102 Minuten berechnet. Der nächste Peak folgt um 21.00 Uhr mit 5,5 µg %. Der Abfall vollzieht sich kontinuierlich bis 0.30 Uhr (Halbwertszeit 96 Minuten), wo mit 1,05 µg % und 1,17 µg % (1.00 Uhr) die niedrigsten Cortisolwerte des Tages erreicht werden. Nach 1.00 Uhr zeigt die Cortisolkurve eine steigende Tendenz. Der Gipfel um 2.00 Uhr von 5,0 µg % fällt zwar bis 5.00 Uhr nochmals auf 2,6 µg % ab, steigt aber anschließend rapide bis 7.00 Uhr auf 13,7 µg % an.

3) G. W. (Abbildung 7):

Die höchsten Cortisolspiegel können vormittags beobachtet werden. Beim Erwachen um 4.00 Uhr findet man einen hohen Peak mit 11,1 µg %, dem zwei kleinere Nachschwankungen folgen: von 5.00 Uhr bis 6.00 Uhr steigt Cortisol von 7,85 µg % auf 8,95 µg %, von 6.30 Uhr bis 7.00 Uhr von 8,55 µg % auf 9,96 µg % an. Nach dem Frühstück um 7.30 Uhr (7,9 µg %) erhöht sich die Cortisolkonzentration auf den höchsten Tageswert um 9.00 Uhr in Höhe von 11,6 µg %. Dieser Gipfel fällt mit einer Halbwertszeit von 90 Minuten auf 5,7 µg % um 11.00 Uhr ab. Um 12.00 Uhr folgt der nächste Peak mit 10,4 µg %, in der halben Stunde davor ist das Mittagessen eingenommen worden. Nach diesem Mittagsgipfel fällt die Cortisolkonzentration bis 17.00 Uhr mit verschieden hoher Verschwinderate (die Halbwertszeit beträgt zunächst 120 Minuten, nach 13.00 Uhr 78 Minuten) auf 2,39 µg % ab. In der Plasmaprobe, die im Anschluß an

das Abendessen um 18.00 Uhr gewonnen wurde, ergab die Cortisolbestimmung einen Wert von 7,3 µg %. Es erfolgt bis 22.00 Uhr ein Abfall auf den niedrigsten Cortisolspiegel des Tages von 0,88 µg % mit einer Halbwertszeit von 108 Minuten. Bis 23.30 Uhr erhöht sich Cortisol nur wenig auf 1,53 µg %. Nach steilem Anstieg folgt von 0.30 Uhr bis 1.00 Uhr, eine Stunde nach dem Zubettgehen, ein neuer Gipfel mit 10,2 µg %, bzw. 9,9 µg %, der in der weiteren Schlafphase bis 3.00 Uhr relativ rasch auf 3,7 µg % abfällt (Halbwertszeit 72 Minuten).

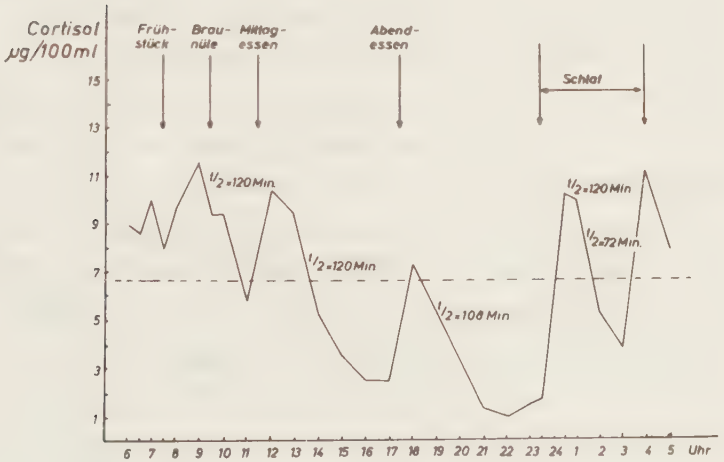

Abb.7: Cortisol-Tagesprofil G.W.
--- Tagesdurchschnittswert

C) Vergleich der Desoxycorticosteron- (DOC-) und Cortisol-Tagesprofile bei den einzelnen Versuchspersonen:

1) G. P. (Abbildung 8):

Von 5.00 Uhr bis 9.30 Uhr fehlen aus schon erwähntem Grunde die Cortisolwerte. Der Vergleich zwischen DOC- und Cortisol-Tagesrhythmus ist erst nach 10.00 Uhr möglich.

Den im Vergleich zu den Abend- und Nachtwerten hohen morgendlichen Cortisolspiegeln stehen tiefe DOC-Plasmakonzentrationen gegenüber. Zwischen 14.00 Uhr und 15.00 Uhr erfolgt ein steiler Abfall von Cortisol, bei DOC ein ebenso steiler Anstieg. Während Cortisol anschließend bis 17.00 Uhr ziemlich konstante Spiegel aufweist, um anschließend bis 23.00 Uhr langsam auf die tiefen Nachtwerte abzusinken, fällt DOC dementgegen zunächst bis 17.00 Uhr kontinuierlich ab und steigt bis 19.00 Uhr zu einem neuerlichen Gipfelwert an. Von den späten Abendstunden nach 19.00 Uhr bis in die frühen Morgenstunden um 4.00 Uhr beobachtet man ein nahezu paralleles Verhalten von DOC- und Cortisolspiegeln mit drei Gipfelbildungen zu fast gleicher Zeit. Nach 4.00 Uhr erhöht sich Cortisol noch weiter bis 5.00 Uhr, während DOC um diese Zeit schon wieder beträchtlich abgefallen ist.

Abb 8: Desoxycorticosteron(DOC)-u.Cortisol-Tagesprofile G.P.

2) J. C. (Abbildung 9):

In diesem Fall beobachtet man die morgendliche Gipfelbildung bei Cortisol von 7.00 Uhr bis 7.30 Uhr, drei Stunden vor dem ebenfalls hohen DOC-Gipfel, der von 10.00 Uhr bis 11.00 Uhr nachfolgt. Aus dieser zeitlichen Verschiebung der Spiegeländerungen ergibt sich ein zeitweise gegenläufiges Verhalten von DOC und Cortisol: Von 6.00 Uhr bis 7.00 Uhr steigt Cortisol an. DOC fällt hier ab. Bis 9.00 Uhr sinken sowohl der DOC- wie Cortisolspiegel. Während Cortisol bis 12.00 Uhr weiter niedriger wird,

setzt bei DOC die Gipfelbildung ein, die um 11.00 Uhr vollständig ist. Das Absinken von diesem Gipfel weist von 12.00 Uhr bis 13.00 Uhr eine Nachschwankung auf, die zeitlich etwa einem niedrigen Zwischengipfel bei Cortisol entspricht.

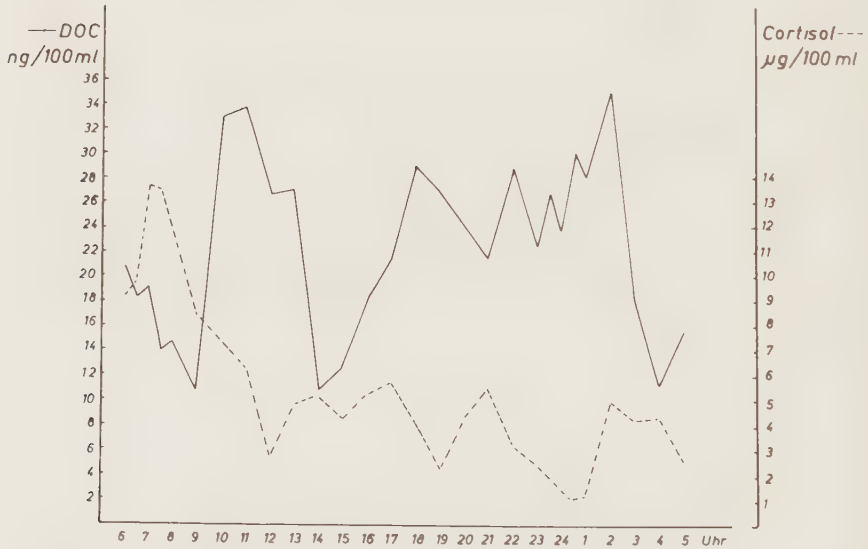

Abb.9: Desoxycorticosteron(DOC)-u.Cortisol-Tagesprofile J.C

Während der späten Nachmittagszeit bis in die Nacht - von 15.00 Uhr bis 23.00 Uhr - verhalten sich die rhythmischen Spiegelschwankungen nahezu parallel. Bei DOC wie bei Cortisol zeigen sich zwei Peaks, die bei Cortisol jedesmal eine Stunde früher liegen (um 17.00 Uhr und 21.00 Uhr) als

bei DOC (um 18.00 Uhr und 22.00 Uhr). Zwischen 23.00 Uhr und 1.00 Uhr kommt es bei DOC zu zwei weiteren rapiden Plasmakonzentrationsänderungen mit Spitzenwerten um 23.30 Uhr und 0.30 Uhr, während Cortisol kontinuierlich auf die niedrigsten Tageswerte (um 0.30 Uhr) absinkt. Um 2.00 Uhr treten bei DOC und schwächer bei Cortisol gleichzeitig Gipfelbildungen auf. Der bei DOC bestimmte Wert liegt noch etwas höher als der höchste Tageswert um 11.00 Uhr. Es folgt ein rapider Abfall bei DOC bis 4.00 Uhr, ein etwas verzögerter stufenweiser bei Cortisol. Zwischen 4.00 Uhr und 6.00 Uhr steigen DOC und Cortisol wieder auf erhöhte Werte an.

3) G. W. (Abbildung 10):

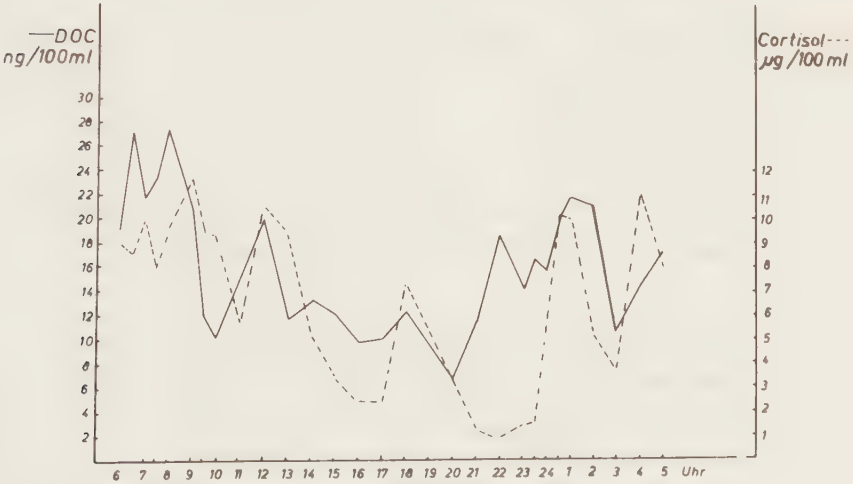

Abb.10 Desoxycorticosteron(DOC)-u.Cortisol-Tagesprofile G.W.

In den frühen Vormittagsstunden zeigen beide Hormone bei hohen Werten zwei relativ geringe Peaks. Sie treten bei DOC um 6.30 Uhr und 8.00 Uhr, bei Cortisol um 7.00 Uhr und 9.00 Uhr auf. Daran anschließend erfolgt bei beiden Hormonen ein zweistündiger Abfall bis 10.00 Uhr, bzw. 11.00 Uhr. Um 12.00 Uhr findet man gleichzeitig bei DOC und Cortisol wieder Extremwerte. Bis zum Spätnachmittag um 17.00 Uhr nehmen beide Spiegel ab, wobei die Cortisolkurve beinahe exponentiell verläuft und DOC eine kleine Fluktuation zwischen 13.00 Uhr und 14.00 Uhr aufweist. Um 18.00 Uhr treten zeitgleich Cortisol- und DOC-Gipfel auf, die geradlinig abfallen. Während sich Cortisol zwischen 21.00 Uhr und 23.30 Uhr auf konstant niedrigen Werten hält (Profil-Minimum), wird bei DOC um 22.00 Uhr ein gegenüber 20.00 Uhr erheblich erhöhter Wert bestimmt, ein kleinerer Peak folgt um 23.30 Uhr. Übereinstimmende Gipfelbildung beobachtet man wieder zwischen 24.00 Uhr und 2.00 Uhr (Cortisolgipfel früher) mit anschließend parallelem Abfall bis 3.00 Uhr. Cortisol erreicht dann erneut eine Stunde später einen Spitzenwert. Die Plasma-DOC-Konzentration steigt noch bis 6.30 Uhr weiter an.

Die DOC-Tagesprofile der drei Versuchspersonen sind in Abbildung 11 zusammengestellt. Eine Übersicht über die drei Cortisoltagesprofile gibt Abbildung 12.

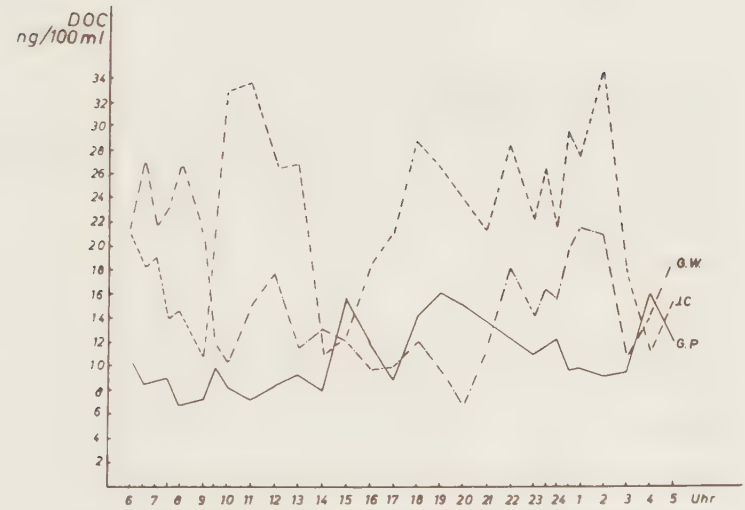

Abb. 11 Desoxycorticosteron (DOC) - Tagesprofile von 3 Gesunden

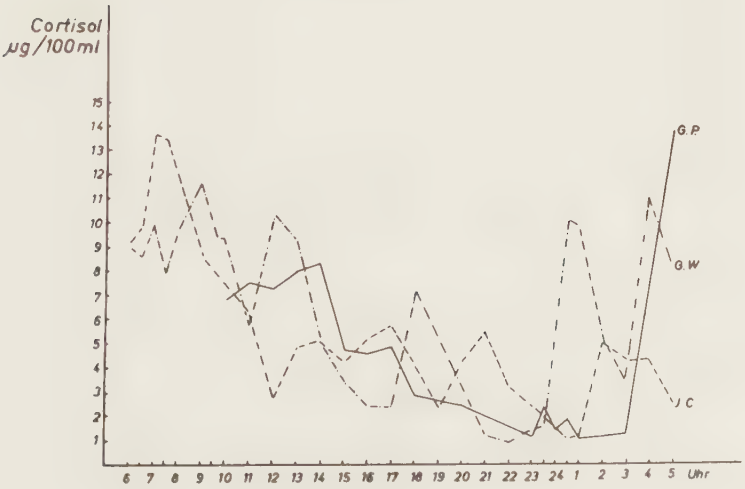

Abb. 12: Cortisol-Tagesperiodik von drei Gesunden

IV) DISKUSSION

1) Cortisol-Tagesprofile

Betrachtet man die Cortisoltagesprofile der drei Versuchspersonen zunächst ohne auf Unterschiede im einzelnen einzugehen, so läßt sich ein gemeinsames Grundmuster erkennen (Abbildung 12):

Die höchsten Cortisolspiegel treten morgens auf. Sie fallen im weiteren Tagesverlauf ab, bis sie in den späten Abendstunden und nachts das tiefste Niveau innerhalb der untersuchten 24 Stunden erreicht haben. Danach setzt erneut der Anstieg der Cortisolkonzentration ein und dauert bis in die vormittäglichen Stunden an. Diese Verlaufsbeobachtung steht im Einklang mit Beschreibungen von Cortisoltagesrhythmen, die von verschiedenen Arbeitsgruppen bei gesunden Personen mit normalem Schlaf-Wach-Rhythmus gefunden wurden (14, 21, 23, 25, 32, 41, 42) und veranlaßt zu der Annahme, daß diese Gesetzmäßigkeit zentral verankert sein könnte. Nachgewiesen wurde von verschiedenen Untersucherteams bis jetzt schon eine gute, ja sogar vollständige Übereinstimmung zwischen den Tagesrhythmen von ACTH und Cortisol (2, 12, 23), sodaß man von einer "Achse" zwischen übergeordneter Hypophyse und Nebennierenrinde sprechen kann (25). Das der Tagesrhythmik zugrundeliegende Muster scheint bei einem Individuum über längere Zeit konstant zu bleiben (23). Alter und Geschlecht haben offensichtlich

keinen verändernden Einfluß (20, 23).

Das Tagesmuster läßt sich nur schwer ändern. Versuche, eine Veränderung durch einmalige Variation der üblichen Schlaf-Wach-Gewohnheiten herbeizuführen, waren erfolglos (32, 33). Aus diesem Grund wird verständlich, daß bei J. C., der im Gegensatz zu den anderen beiden Probanden am Versuchstag ohne größere Ruhepause Tag und Nacht gearbeitet hat, keine grundsätzliche Abweichung beobachtet wurde. Orth, Island und Liddle (32) und früher schon die Arbeitsgruppe um Perkoff (33) haben festgestellt, daß im Durchschnitt mindestens eine Umstellung von sieben Tagen notwendig ist, bis der alte Rhythmus verschwindet und sich ein neuer etabliert. Es zeigte sich jedoch, daß sich der neue Rhythmus trotz beliebiger Variationen der Schlaf- und Wachdauer - auch über den 24-Stundentag hinaus - im Prinzip gleich verhält wie vor der Umstellung, unabhängig davon, in welchem Verhältnis die Zeiten des Wachzustandes und des Schlafes zueinander stehen. Immer traten die tiefsten Hormonspiegel während der ersten Schlafphase auf, die höchsten ungefähr zur Zeit des Erwachens (32).

Die Änderungen des Plasmacortisolspiegels laufen nicht kontinuierlich ab, sondern sind gekennzeichnet durch ein ständig aufeinanderfolgendes Auf und Ab (14, 41). Bei vorliegendem Untersuchungsmodus, d. h. bei Blutabnahmeintervallen von einer Stunde, bzw. von 30 Minuten in der Zeit

von 6.00 Uhr bis 10.00 Uhr, traten sechs bis sieben Sekretionsphasen auf. In Übereinstimmung damit fanden Hellman (14) und Weitzman (41) und ihre Mitarbeiter in zwei unabhängig voneinander veröffentlichten Arbeiten bei 20-minütiger Blutabnahme acht (14), bzw. sieben bis 13 Sekretionsphasen in 24 Stunden (41). Katz et al. konnten bei zwei Versuchspersonen, denen alle 30 Minuten Blut abgenommen wurde, sechs und acht Episoden beobachten (21), und die Arbeitsgruppe um D. T. Krieger fand bei ebenfalls halbstündigen Blutanalysen fünf bis zehn Gipfel am Versuchstag (23). In dieser Hinsicht besonders interessant ist die Arbeit von Gallagher und Mitarbeitern (12). Diese Gruppe führte bei einer Versuchsperson in der Zeit von 1.00 Uhr bis 9.00 Uhr alle fünf Minuten Blutuntersuchungen durch und bestimmte sowohl die ACTH- als auch die Cortisolkonzentration in jeder Plasmaprobe. In diesen acht Stunden fanden sie dabei nicht weniger als 13 Cortisolsekretionsphasen, also mehr, als bei längeren Intervallen zwischen den Blutabnahmen an einem ganzen Tag beobachtet werden konnten. Zum Vergleich zeichneten sie aus den entsprechenden Werten eine "simulierte" Kurve, wie sie sich bei 20-minütiger Blutabnahme ergeben hätte. Es zeigten sich nur noch vier Peaks in Übereinstimmung mit zwei vorangegangenen Untersuchungen, die bei der gleichen Versuchsperson mit denselben Blutentnahmeintervallen drei, bzw. fünf Sekretionsphasen erkennen ließen (41). Die Arbeit zeigt deutlich, daß die Tagesrhythmuskurve umso

unruhiger wird, je kürzer die Intervalle zwischen den Analysen sind und erklärt, weshalb Untersuchungen im Abstand von vier Stunden einen so stark gedämpften Kurvenverlauf ergeben (33, 36).

Trotz Übereinstimmung des tagesrhythmischen Grundmusters treten individuelle Unterschiede zwischen den Tagesprofilen einer jeden Versuchsperson auf. So ist z. B. die Verteilung der Cortisolgipfel teilweise recht unterschiedlich. Dies war unter anderem ein Grund, weshalb auf die Darstellung einer Mittelwertskurve aus allen drei Profilen verzichtet wurde. Da sich bei Abschnitten mit gegenläufigem Verhalten durch die Rechnung Differenzen weitgehend ausgleichen, erhält man eine Kurve mit stark gedämpftem Verlauf und zeitweiliger Tendenz zur Plateaubildung (vgl. 41), sodaß sich aus ihr keine weiteren Aspekte für die Betrachtung der Tagesrhythmik ergeben würden. Abgesehen davon hielten wir es für besser, eine Interpretation aufgrund gemessener Werte vorzunehmen, da bei berechneten Größen der methodisch bedingte Fehler eher zunimmt. Von Krieger et al. wird ausdrücklich darauf hingewiesen, daß bei den untersuchten Personen die absoluten Plasmawerte während der Peakzeiten stärker variieren als in den Ruheperioden (23). Tatsächlich zeigen auch die vorliegenden Untersuchungen, daß die Gipfelwerte der drei Versuchspersonen eher differieren als die tiefen Cortisolspiegel. Bei G. P. liegen die Grenzwerte, die im Verlauf

von 24 Stunden bestimmt wurden, bei minimal 1,04 µg % und maximal 14,0 µg %, J. C. zeigt Absolutschwankungen zwischen 1,05 µg % und 13,7 µg % und bei G. W. beträgt der Minimalwert 0,88 µg %, der Maximalspiegel 11,6 µg %. Die Bestimmungen, die von Hellman (14) und Weitzman (41) und ihren Mitarbeitern sowohl nach einer radiochemischen Methode als auch mit kompetitiver Proteinbindungsreaktion durchgeführt wurden, ergaben Werte zwischen nahezu 0 µg % und 20 µg % Cortisol. Ein Vergleich beider Verfahren zeigte nach Angaben der Verfasser eine zufriedenstellende Übereinstimmung. Diese Cortisolkonzentrationen können zum Vergleich durchaus herangezogen werden, während die von Krieger et al. (23) fluorimetrisch bestimmten 11-Hydroxycorticosteroidspiegel (11-OHCS) nicht direkt vergleichbar sind, da mit dieser Methode neben Cortisol auch noch Corticosteron erfaßt wird und zusätzlich noch eine ungefähr zehnprozentige Basisfluoreszenz besteht.

Bei den einzelnen Versuchspersonen wurden recht unterschiedlich hohe Schwankungen im Verlauf des Tages beobachtet. Bei G. W. treten die Änderungen sehr sprunghaft auf, weniger lebhaft ist das Bild bei J. C., und G. P. zeigt abgesehen von dem raschen Cortisolanstieg zwischen 3.00 Uhr und 5.00 Uhr einen stark gedämpften Kurvenverlauf, der nachmittags ausgesprochen treppenförmig verläuft. Trotz dieser unterschiedlichen Kurvenprofile liegen die aus dem arithmetischen Mittel aller Einzelwerte

errechneten Tagesdurchschnitte relativ eng beieinander: G. P. 4,88 µg %, J. C. 5,38 µg % und G. W. 6,63 µg %. De Lacerda und sein Mitarbeiterteam ließen durch eine an den Venenkatheder angeschlossene Pumpe kontinuierlich Blut in einer Menge von 3 ml/h abziehen und errechneten als sog. "integrierte 24-Stundenkonzentration" Durchschnittswerte zwischen 4,7 µg und 7,8 µg Cortisol/100 ml (25). Das angewandte analytische Verfahren - Papierchromatographie mit anschließender kompetitiver Proteinbindungsreaktion - entsprach, abgesehen von geringfügigen Unterschieden der Methode, die hier zur Cortisolbestimmung verwendet wurde. Diagnostische Bedeutung könnte dem errechneten Tagesdurchschnitt insofern zukommen, als anhand dieses Wertes eine grobe Orientierung über das Vorliegen normaler oder pathologisch erhöhter Hormonspiegel möglich wäre. Allerdings sollte die Bewertung des Tagesdurchschnitts nicht isoliert, d. h. ohne Betrachtung des Gesamtprofils vorgenommen werden. Es ist rein theoretisch denkbar, daß bei völlig veränderter Verteilung der sekretorischen Aktivität oder sogar bei aufgehobenem Tagesrhythmus dieser Wert durchaus im Normbereich liegen könnte.

Zwischen den einzelnen Gipfelpunkten treten verschieden große Abstände auf. Die Intervalle belaufen sich auf eine Dauer zwischen einer bis zu sechs Stunden. Am ausgeprägtesten ist bei G. W. festzustellen, daß in der Zeit nach

Mitternacht bis zum Erreichen der höchsten Morgenspiegel sechs der sieben während des Tages beobachteten Sekretionsphasen auftreten, fünf davon allein in der Zeit von 4.00 Uhr bis 9.00 Uhr. Die Gipfel rücken immer weiter auseinander, je weiter man sich den tiefen Spiegeln nähert. Krieger et al. fanden ebenfalls eine derartige Ballung der sekretorischen Aktivität. 75 % der Peaks traten in der Zeit von Mitternacht bis 9.00 Uhr morgens auf (23). Von Weitzman und seinen Mitarbeitern wurden bei 20-minütiger Blutentnahme Intervalldauern zwischen den einzelnen Sekretionsphasen zwischen 40 Minuten und 4 Stunden und 40 Minuten beschrieben (41). Acht Stunden lagen zwischen dem letzten Cortisolanstieg des Tages und dem Beginn der ersten nächtlichen Sekretionsphase. Außerdem versuchten sie, die während der morgendlichen Hauptsekretionsphase gebildete Cortisolmenge quantitativ zu erfassen. Mit der von ihnen aufgestellten Beziehung ergab sich, daß zu dieser Zeit fast 50 % der am Tag gebildeten Cortisolmenge sezerniert wurden (41), ein Ergebnis, das auch von Hellman und seinem Team bestätigt wurde (14). Es wird jedoch darauf hingewiesen, daß es sich dabei nur um einen Näherungswert handeln kann, da auch bei 20-minütigen Analysenabständen keine exakte Angabe über die Sekretionsdauer gemacht werden kann.

Im Anschluß an die morgendliche Serie mit maximalem Output tritt bei G. W. und J. C. eine länger andauernde

Phase des Cortisolabfalls ein, die in der Literatur einmal als sog. postsekretorische Pause beschrieben wurde (41), obwohl wir nicht nachweisen können, daß in dieser Zeit kein Cortisol sezerniert wurde. Die im Anschluß daran auftretende schubweise Cortisolproduktion der zweiten Tageshälfte erreicht in den Gipfelpunkten nur noch Werte, die den Tagesdurchschnitt nicht oder nur noch unwesentlich überschreiten. Ähnliche Beobachtungen veranlaßten Krieger et al. zu dem Versuch, eine Definition für den normalen Tagesrhythmus zu formulieren. Danach müßten alle Cortisolwerte nach 8.00 Uhr mit Ausnahme des 12.00-Uhr-Wertes 75 % unter dem maximalen 8.00-Uhr-Spiegel liegen, was nach ihren Angaben bei 69 von 88 untersuchten Personen der Fall war (23). Aufgrund dieser Definition hätten G. P. und J. C. einen regelrechten Tagesrhythmus, der bei G. W. vorliegende Rhythmus müßte dagegen unter "nicht normal" eingestuft werden, da die Gipfelwerte meist 75 % des 8.00-Uhr-Wertes überschreiten. Es wird jedoch eingeräumt, daß durch diese Festlegung auch falsch positive Ergebnisse möglich sind (23).

Die Ursache für die in der zweiten Schlafhälfte - also noch vor Beginn körperlicher Aktivität - einsetzende Hormonsekretion, die übereinstimmend von allen hier zitierten Untersucherteams beschrieben wird, ist noch nicht geklärt. Zusammenhänge zwischen REM (rapid-eye-movement)-Phasen und Anstieg der Cortisolkonzentration im Plasma

wurden nachgewiesen (14, 41), es bestand aber keine 1 : 1 - Übereinstimmung. Außerdem zeigte sich, daß auch bei Personen mit vollständigem Schlafentzug diese nächtlichen Sekretionsphasen auftraten, eine Beobachtung, die anhand des Tagesrhythmus von J. C. auch hier bestätigt werden kann.

Die Gipfelabfallkurven zeigen während der ganzen 24 Stunden recht unterschiedliche Steilheit, wobei sich der Steilheitsgrad mehrmals während eines einzigen Abfalls ändern kann. Dies zeigt sich auch bei anderen Untersuchern in einer breiten Variabilität der errechneten Halbwertszeiten. Faßt man den Begriff der Halbwertszeit eng als die Zeit, in der die jeweilige Gipfelkonzentration auf die Hälfte abgesunken ist, so ergeben sich aus den vorliegenden Untersuchungen Zeiten zwischen 96 und 120 Minuten, abgesehen von einem extrem hohen Wert von 210 Minuten. Sie liegen damit beträchtlich über der von Hellman et al. (14) mittels Isotopenverdünnungsmethode bestimmten Verteilungszeit von 6 Minuten und Halbwertszeit von 68 Minuten, die allgemein als für Cortisol charakteristisch angesehen wird. Zieht man aber die von verschiedenen Untersucherteams direkt aus der Tagesrhythmuskurve ermittelten Halbwertszeiten zum Vergleich heran, so findet man auch dort z. T. erhebliche Abweichungen von der bei Hellman et al. (14) veröffentlichten Halbwertszeit, sowohl nach oben wie nach unten, und findet Angaben, die durchaus mit den hier

errechneten Halbwertszeiten übereinstimmen (21, 23, 25, 33, 41). Erweitert man nämlich den Begriff der Halbwertszeit und setzt die Berechnung nicht am Gipfelpunkt, sondern am Beginn einer steileren Abfallsportion an, so erhält man auch hier Zeiten bis in einen unteren Bereich von 48 Minuten. Vollkommen geklärt sind die Ursachen für diese große Variabilität noch nicht. Verschiedene Gründe könnten dabei eine Rolle spielen. Man stellt sich vor, daß Halbwertszeiten, die kürzer als 68 Minuten sind, ein Zeichen dafür sind, daß sich das sezernierte Cortisol noch in der Verteilungsphase befindet (12). Verlängerte Halbwertszeiten könnten eine Folge zusätzlicher ACTH-Impulse sein (12). Hellman et al. (14) haben zwar mit Hilfe der Isotopenverdünnungsmethode nachgewiesen, daß während des Cortisolabfalls die spezifische Aktivität gleichbleibt, d. h. kein neues Cortisol mehr sezerniert wird, sondern metabolisch entfernt wird. Dies scheint jedoch nicht generell zuzutreffen, was aus Beobachtungen von Krieger et al. (23) und besonders deutlich aus der Arbeit von Gallagher und Mitarbeitern (12) hervorgeht. Durch ihre sehr frequente Blutabnahmemethode (alle fünf Minuten) konnten sie zeigen, daß Steilheitsänderungen, Unterbrechungen oder sogar Anstiege während des Cortisolabfalls auf eine zusätzliche ACTH-Sekretion zurückzuführen sind, die Cortisolveränderungen aber aufgrund der viel längeren Halbwertszeit (ACTH $^{t}/_{2}$ 8 Minuten) viel träger ablaufen, sodaß zwei kurz aufeinander folgende ACTH-Peaks nur zu einem weiteren

Anstieg des Cortisols oder einer verlängerten Gipfeldauer führen. Ein anderer Grund für die Verlängerung der Halbwertszeit könnte durch eine Änderung der metabolischen Clearance-Rate bedingt sein. Durch Isotopenverdünnung ist von de Lacerda, Kowarski und Migeon (26) nachgewiesen worden, daß es sich dabei tatsächlich um eine variable Größe und nicht um eine Stoffwechselkonstante handelt. Sie fanden am Morgen im Vergleich zu abends höhere Clearance-Raten. Aus einer Abnahme der Clearance resultiert ein verzögertes Verschwinden von Cortisol aus dem Plasma. Schwankungen der metabolischen Clearance können z. B. sekundär durch eine Veränderung des Cortisolverteilungsvolumens bedingt sein (23). Dies ist jedoch noch nicht bewiesen.

2) Vergleich der Tagesprofile von Desoxycorticosteron (DOC) und Cortisol

Da DOC ebenso wie Cortisol primär von ACTH abhängig sezerniert wird, sollte man annehmen dürfen, daß dem DOC-Tagesprofil ein zumindest ähnliches Muster zugrundeliegt wie den Cortisoländerungen (s. Abb. 11). Aus einem kurzen Artikel von James et al. (18) geht hervor, daß für DOC ein "mäßiger" Tagesrhythmus gefunden wurde, der mit Cortisol korreliert zu sein schien. Die durchschnittlichen Abendkonzentrationen betrugen 50 % der am Morgen bestimmten DOC-Plasmaspiegel. Ein damit übereinstimmendes Profil zeigt von den hier untersuchten Personen nur die DOC-Tages-

rhythmik bei G. W. (s. Abb. 4), während bei J. C. keine deutlichen Unterschiede zwischen morgendlichen und abendlichen, bzw. nächtlichen DOC-Plasmakonzentrationen auftreten (s. Abb. 3). Völlig von der Grundkonzeption abweichend verhält sich der bei G. P. beobachtete Tagesrhythmus mit sehr tiefen morgendlichen Spiegeln und zunehmender sekretorischer Aktivität in den Nachmittags- und Abendstunden (s. Abb. 2). Obwohl bei allen ziemlich übereinstimmend sechs bis acht Gipfelbildungen auftreten, bestehen - was die Schwankungsbreiten anbelangt - auffallend große Differenzen zwischen den drei Versuchspersonen. Zieht man zur groben Orientierung wieder die Tagesdurchschnitte heran, so könnte der Eindruck entstehen, als hätten sich die Rhythmen auf unterschiedlich hohen Ebenen eingespielt. Die Absolutschwankungsbreite liegt bei G. P. zwischen minimal 6,8 ng % und maximal 16,4 ng %. Dementsprechend liegt der Tagesdurchschnitt nur bei 10,6 ng %, während bei J. C., dessen Tagesrhythmus häufig kurz aufeinanderfolgende extreme DOC-Schwankungen zeigt (Grenzwerte: minimal 10,8 ng %, maximal 35 ng %), der Tagesdurchschnitt doppelt so hoch liegt (22,1 ng %). Ungefähr zwischen diesen beiden verläuft die Kurve von G. W. mit DOC-Werten, die sich zwischen 6,7 ng % und 27,4 ng % bewegen und einen Durchschnittswert von 16,1 ng pro 100 ml Plasma ergeben. Zum Vergleich der von uns bestimmten DOC-Plasmakonzentrationen können nur Einzelwertbestimmungen anderer Untersuchergruppen herangezogen

werden, da uns genauere Beschreibungen von DOC-Tagesrhythmen nicht vorliegen. Diese Werte können jedoch nur als Orientierung dienen, ob die hier bestimmten Plasmakonzentrationen im Bereich der Norm liegen. Eine Zusammenstellung bringt Tabelle 3.

Tabelle 3: Zusammenstellung von DOC-Werten.

Untersucherteam	Methode	Plasmawerte
Brown/ Strott (7)	Kompetitive Proteinbindungsreaktion	5 - 10 ng %
Castro et al. (8)	Radioimmunoassay	Ø 6,4 ± 4,4 ng %
" (9)	"	2,8 - 17,4 ng %
James et al. (18)	Radioimmunoassay	1 - 12 ng % Ø 5 ng %
" (19)	Acetylierungsreaktion	4 - 18 ng % Ø 8 ng %
Oddie et al. (30)	Doppelisotopenderivat-Verdünnungsmethode	Ø 6,3 ± 4,0 ng %
Schambelan/ Biglieri (37)	aus Sekretions- und metabolischer Clearance-Rate	Ø 39 ng %
" (38)	"	15 - 35,3 ng % Ø 26,0 ± 5,9 ng %

Es zeigt sich, daß sich bei unseren Analysen höhere DOC-Konzentrationen ergeben haben. Die von Schambelan und Biglieri (37, 38) bestimmten hohen DOC-Werte können aufgrund der völlig anderen Bestimmungsmethode nicht direkt verglichen werden.

Der Vergleich zwischen DOC- und Cortisol-Tagesrhythmus bei jeder Versuchsperson zeigt nicht immer eindeutig die vermutete Übereinstimmung. Nur bei G. W. läßt sie sich einigermaßen befriedigend feststellen (s. Abb. 10). Die Tagesrhythmen von J. C. zeigen zwar parallelen Verlauf (s. Abb. 9), DOC beginnt aber im Gegensatz zu Cortisol nach kurzer Unterbrechung der Sekretion am frühen Nachmittag schon gegen Abend erneut auf recht beträchtliche Werte anzusteigen, sodaß keine nächtlichen Tiefstwerte beobachtet werden können. Die auffallendsten Abweichungen von dem als regelrecht betrachteten Rhythmusmuster treten bei G. P. auf (s. Abb. 8). Vom Abend bis in die frühen Morgenstunden besteht jedoch eine gute Übereinstimmung. Für die beobachteten Unterschiede im Verhalten von DOC und Cortisol könnten folgende Gründe eine Rolle spielen:

a) Die Sekretion von DOC ist nicht nur ACTH-abhängig: So beobachteten z. B. Schambelan und Biglieri (38), daß mit Dexamethason keine vollständige Unterdrückung der

DOC-Sekretion möglich war. Das bedeutet, daß auch ohne Stimulation durch die Hypophyse DOC ausgeschüttet wird. Nach Ausschaltung der ACTH-abhängigen DOC-Sekretion konnte eine DOC-Abhängigkeit von Natrium und vom Renin-Angiotensin-System festgestellt werden (6, 38). Außerdem scheint die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems die Höhe des DOC-Anstieges auf ACTH zu beeinflussen (37). Bei hoher Plasma-Renin-Aktivität tritt nach ACTH-Stimulation ein höherer DOC-Spiegel auf als bei niedrigem Plasma-Reninspiegel (4). Es wäre denkbar, daß mit fortschreitender Abnahme der ACTH-Sekretion während der zweiten Tageshälfte der Einfluß des Renin-Angiotensin-Systems auf die DOC-Sekretion zunimmt. Möglicherweise könnten darauf die bei G. P. und J. C. erhöhten Werte am Nachmittag und Abend zurückzuführen sein.

Mit einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems durch Coffein ließen sich außerdem auch noch die stark erhöhten DOC-Werte bei J. C. erklären, die im Zusammenhang mit dem Kaffeekonsum beobachtet werden. Coffein hat schwach diuretische Wirkung (24), die auf einer Schwächung des Gegenstromprinzips durch erhöhte Markdurchblutung und damit verbundener Abnahme der Hyperosmolarität im Interstitium beruht (35). Daraus resultieren eine verminderte tubuläre Rückresorption und erhöhte Ausscheidung von Natrium und Wasser. Sowohl die Hypovolämie als auch der Natriumverlust stellen einen adäquaten Reiz für die Reninausschüttung

dar (35). Die gleichzeitige Abhängigkeit der DOC-Sekretion von ACTH und Renin-Angiotensin ließe sich damit erklären, daß DOC sowohl Vorstufe für Aldosteron als auch für Corticosteron ist (6, 13). Renin- und Aldosteronwerte zeigten bei einstündigem Abnahmeintervall keine eindeutige Übereinstimmung mit der Tagesrhythmik von DOC.

b) Eine weitere Ursache für das unterschiedliche Verhalten von DOC- und Cortisol-Tagesrhythmen könnte darin liegen, daß die Wahl des Blutentnahmeintervalls für die Untersuchung nicht geeignet war. Immer wieder wird in Arbeiten über Tagesrhythmen auf die Bedeutung eines möglichst kurzen Abstandes zwischen den Blutabnahmen hingewiesen (12, 14, 23). Besonders wichtig ist dies bei Vergleichen zwischen Hormonen, deren Halbwertszeiten sehr unterschiedlich sind (12, 23). In unseren Untersuchungen mit stündlicher Probenentnahme errechnet sich für DOC eine Halbwertszeit von 48 bis 84 Minuten. Da Sekretionsrate und metabolische Clearancerate sowie Plasmakonzentration von DOC aber ähnlich den Werten für Aldosteron sind (29, 30), ist eine gleichartige Halbwertszeit für beide Hormone von ungefähr 30 bis 40 Minuten zu erwarten. Eine höhere Halbwertszeit von 70 Minuten wurde von Schambelan und Biglieri (38) für DOC angegeben, wobei eine geringere metabolische Clearancerate und höhere Plasmakonzentration zugrundegelegt wurden.

Eine Halbwertszeit von 30 bis 40 Minuten entspräche ungefähr der Hälfte des hier gewählten Sammelintervalls.

Es ist deshalb wahrscheinlich, daß Gipfel, die zwischen den Blutentnahmen aufgetreten sind, nicht erfaßt wurden und somit ein verzerrtes Bild der DOC-Tagesrhythmik entstanden ist. Um Aussagen über Tagesrhythmen machen zu können, wird eine "höhere Sammel- als Rhythmusfrequenz" gefordert (12), das bedeutet, daß das Blutentnahmeintervall kürzer als die Halbwertszeiten der untersuchten Hormone sein sollte. Dies ist hier weder bei Cortisol noch bei DOC der Fall. Die Beobachtung, daß manchmal die DOC-Gipfel vor, ab und zu auch nach den Cortisolpeaks auftreten, könnte damit erklärt werden, daß die wirklichen Gipfelwerte beider Hormone nicht erfaßt wurden und die jeweils bestimmten Plasmaspiegel noch im Anstieg oder schon wieder im Absinken begriffen waren.

Eine Beeinflussung der Hormonspiegel durch Mahlzeiten oder Venenpunktionen als zusätzliche Stressfaktoren kann nicht eindeutig festgestellt werden. Die gelegentlich in diesem Zusammenhang beobachteten Anstiege können genauso gut rhythmusbedingt sein. Zu diesem Diskussionspunkt liegen auch in der Literatur ganz unterschiedliche Beobachtungen vor (14, 21, 23, 25, 41), und diejenigen Untersucherteams, die eine Übereinstimmung von Mahlzeiten mit Hormonanstiegen gefunden haben (21, 23, 41), sind sich über den auslösenden Mechanismus dieses Phänomens noch nicht im klaren. Krieger et al. (23) vermuten, daß über cholinergische Reize das System Hypothalamus - Hypophyse -

Nebennierenrinde stimuliert wird. Auch Zusammenhänge zwischen Blutglucosespiegeln und ACTH-Sekretion werden in Betracht gezogen (2, 23, 41).

3) Allgemeine Grundlagen der Tagesrhythmik

Abschließend soll noch kurz erwähnt werden, wie man sich aufgrund der bisherigen Erkenntnisse das Zustandekommen der Tagesrhythmik zu erklären versucht. Es handelt sich dabei mehr oder weniger um Ansichten spekulativen Charakters, die vermuten lassen, daß es sich hier möglicherweise um einen vielschichtigeren Regulationsmechanismus handelt.

Der Hauptplan für die Hormonsekretion liegt wahrscheinlich in höheren Zentren des Gehirns und wird neurogen ausgelöst (14). Von diesen Gehirnabschnitten sollen sowohl hemmende wie fördernde Nervenimpulse in den Hypothalamus einlaufen und die Ausschüttung von Corticotropin-Releasing-Factor (CRF) steuern (13, 28). Ein Tagesrhythmus für CRF ist im Tierversuch bei Ratten festgestellt worden (11). Da es keine direkte Methode zur CRF-Bestimmung gibt, macht man sich die CRF-Wirkung zunutze und mißt indirekt die ausgelöste ACTH- oder Corticosteroid-Erhöhung. Über das Zentralnervensystem können Impulse aus der Umwelt (Stress), aus dem Stoffwechselgeschehen und von Seiten der Psyche (Angst, Ärger) modifizierend in die rhythmischen Abläufe eingreifen (14, 25, 41, 42). Eine wichtige Rolle scheinen auch der Schlaf-Wach-Rhythmus (32) und das Licht (31) zu spie-

len. Bei Blinden wurde zwar auch ein Tagesrhythmus festgestellt. Es zeigten sich aber ungewöhnliche autonome Verlaufsbilder, nicht zu vergleichen mit den Tagesrhythmen bei gesunden, nichtblinden Kontrollpersonen (31).

Von einigen Autoren wird auch auf eine Minderansprechbarkeit der Nebennierenrinde auf ACTH hingewiesen (2, 13). Ob darauf die Abnahme der Hormonspiegel im Verlauf des Tages zurückgeführt werden kann, ist ungeklärt. Zu keiner Tageszeit wurde eine quantitative Übereinstimmung zwischen der ausgeschütteten ACTH-Menge und der Höhe des darauffolgenden Cortisoloutputs festgestellt (12, 23). Die sezernierte ACTH-Menge ist gelegentlich höher als die Dosis, die im Experiment für eine maximale Stimulation der Nebennierenrinde erforderlich ist (12), sodaß hier sicher stimulierende und trophische Funktion Hand in Hand gehen.

Unklar ist auch noch der Mechanismus, der den Beginn der Sekretionsphasen auslöst. Ein Anhalt für eine zugrundeliegende Feedback-Regulation scheint auch in unserer Arbeit nicht gegeben, da häufig bei hohen Plasmakonzentrationen noch weitere Hormonanstiege beobachtet werden, wohingegen von niedrigen Spiegeln nicht obligatorisch eine Konzentrationserhöhung ausgeht. Die Intaktheit des Feedback-Mechanismus scheint nicht erforderlich zu sein, da auch nach seiner Ausschaltung mit sog. Anticonvulsiva ein identisches, wenn auch unruhigeres Tagesprofil beobachtet

werden konnte (22). Wahrscheinlich beruht also die Feedback-Wirkung der Corticosteroide nur auf einer Dämpfung der hypothalamischen und hypophysären Hormonsekretion (22, 41). Das Phänomen der Tagesrhythmik beruht aber sicher nicht nur auf einer wechselseitigen Beziehung zwischen Hypophyse und Nebenniere.

V) ZUSAMMENFASSUNG

Bei drei gesunden jungen Männern wurde in Abständen von einer Stunde, bzw. 30 Minuten in der Zeit von 6.00 Uhr bis 10.00 Uhr und 23.00 Uhr bis 1.00 Uhr Blut abgenommen. Nach Extraktion aus dem Plasma wurden die verschiedenen Steroide durch Papierchromatographie getrennt. Die DOC-Bestimmung erfolgte durch einen radioimmunologischen Ansatz, für die Cortisolbestimmung wurde eine kompetitive Proteinbindungsreaktion verwendet.

Abgesehen von individuellen Unterschieden fanden sich bei allen Versuchspersonen morgens die höchsten Cortisolspiegel, die im weiteren Tagesverlauf bis in die späten Abendstunden abfielen. Die Cortisol-Grenzwerte, die innerhalb von 24 Stunden bestimmt wurden, betrugen bei G. P. minimal 1,04 µg % und maximal 14,0 µg %, bei J. C. 1,05 µg % und 13,7 µg % und bei G. W. 0,88 µg % und 11,6 µg %.

Bei DOC konnte dieses "Muster" nicht bei allen Probanden festgestellt werden. Außerdem differierten bei den drei Versuchspersonen die Absolutschwankungsbreiten der DOC-Plasmakonzentrationen auffallend stark. Bei G. P. traten Werte zwischen 6,8 ng % und 16,4 ng % auf. Bei J. C. lag der Minimalwert bei 10,8 ng % und der Maximalwert bei 35 ng %. Bei G. W. bewegte sich der DOC-Spiegel zwischen minimal 6,7 ng % und maximal 27,4 ng %.

Die Unterschiede könnten darauf beruhen, daß die DOC-Sekretion sowohl von ACTH als auch vom Renin-Angiotensinsystem abhängig ist. Es könnte aber auch ein rein methodischer Fehler vorliegen, da die Intervalle zwischen den Blutentnahmen zu lang waren und den verschiedenen Halbwertszeiten beider Hormone nicht gerecht wurden. Es muß angenommen werden, daß dadurch Gipfelwerte nicht erfaßt wurden und so ein der Wirklichkeit nicht voll entsprechendes Bild entstanden ist.

VI) LITERATURVERZEICHNIS

1) BAXTER, J. D., FORSHAM, P. H.:
Tissue effects of glucocorticoids.
Amer. J. Med. 53, 537 - 589 (1972).

2) BERSON, S. A., YALOW, R. S.:
Radioimmunoassay of ACTH in plasma.
J. Clin. Invest. 47, 2725 - 2751 (1968).

3) BIGLIERI, E. G.: Hypokalemic alkalosis and edema with increased desoxycorticosterone excretion.
J. Clin. Endocr. 25, 884 - 894 (1965).

4) BIGLIERI, E. G., SCHAMBELAN, M., SLATON, P. E.:
Effect of adrenocorticotropin in desoxycorticosterone, corticosterone and aldosterone excretion.
J. Clin. Endocr. 29, 1090 - 1101 (1969).

5) BIGLIERI, E. G., SLATON, P. E., SCHAMBELAN, M., KRONFIELD, S. J.: Hypermineralocorticoidism.
Amer. J. Med. 45, 170 - 175 (1968).

6) BLEDSOE, T., ISLAND, D. P., LIDDLE, G. W.:
Studies of the mechanism through which sodium depletion increases aldosterone biosynthesis in man.
J. Clin. Invest. 45, 524 - 530 (1966).

7) BROWN, R. D., STROTT, C. A.:
Plasma deoxycorticosterone in man.
J. Clin. Endocr. 32, 744 - 750 (1971).

8) CASTRO, A., BARTOS, D., JELEN, B., KUTAS, M.:
A radioimmunoassay for deoxycorticosterone in human peripheral plasma using Sephadex LH-20 chromatography.
Steroids 22, 851 - 867 (1973).

9) CASTRO, A., KUTAS, M., JELEN, B., BARTOS, D.:
A simultaneous measurement of plasma aldosterone and deoxycorticosterone by radioimmunoassay.
J. Ster. Biochem. 5, 21 - 26 (1974).

10) CRANE, M. G., HARRIS, J. J.:
Desoxycorticosterone secretion rates in hyperadrenocorticism.
J. Clin. Endocr. 26, 1135 - 1143 (1966).

11) DAVID-NELSON, M. A., BRODISH, A.:
Evidence for a diurnal rhythm of corticotrophin-releasing factor (CRF) in the hypothalamus.
Endocrinology 85, 861 - 866 (1969).

12) GALLAGHER, T. F., YOSHIDA, K., ROFFWARG, H. D., FUKUSHIMA, D. K., WEITZMAN, E. D., HELLMAN, L.:
ACTH and cortisol secretory patterns in man.
J. Clin. Endocr. 36, 1058 - 1068 (1973).

13) GANONG, W. F., ALPERT, L. C., LEE, T. C.:
ACTH and the regulation of adrenocortical secretion.
New Engl. J. Med. 290, 1006 - 1011 (1974).

14) HELLMAN, L., NAKADA, F., CURTI, J., WEITZMAN, E. D., KREAM, J., ROFFWARG, H., ELLMAN, S., FUKUSHIMA, D. K., GALLAGHER, T. F.: Cortisol is secreted episodically by normal man.
J. Clin. Endocr. 30, 411 - 422 (1970).

15) HELLMAN, L., WEITZMAN, E. D., ROFFWARG, H., FUKUSHIMA, D. K., YOSHIDA, K., GALLAGHER, T. F.:
Cortisol is secreted episodically in Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr. 30, 686 - 689 (1970).

16) HOCHHEUSER, W., MARGUTH, F., MÜLLER-BARDORFF, M., SCHWARZ, K., SCRIBA, P. C., THIELE, H.:
Diagnostische Bedeutung der Proteinbindung von Plasmacortisol, bestimmt durch Dextrangelfiltration.
Klin. Wschr. 1969, 300 - 308.

17) HÖGERLE, P.: Radioimmunologische Bestimmung von Desoxycorticosteron.
Dissertationsschrift Tübingen 1975.

18) JAMES, V. H. T., ARNOLD, M., RIPPON, A. E., MARIE, M.:
Determination of deoxycorticosterone in plasma by radioimmunoassay.
J. Endocr. 52, XV - XVI (1972).

19) JAMES, V. H. T., RIPPON, A. E., ARNOLD, M. L.:
Determination of aldosterone and deoxycorticosterone in plasma using ^{3}H-acetic anhydride and vapour phase acetylation.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 12, 12 (1969).

20) JENSEN, H. K., BLICHERT-TOFT, M.:
Serum corticotrophin, plasma cortisol and urinary excretion of 17-ketogenic steroids in the elderly (age group: 66 - 94 years).
Acta endocr. (Kbh.) 66, 25 - 34 (1971).

21) KATZ, F. H., ROMFH, P., SMITH, J. A.:
Episodic secretion of aldosterone in supine man: relationship to cortisol.
J. Clin. Endocr. 35, 178 - 181 (1972).

22) KÖBBERLING, J., V. ZUR MÜHLEN, A.:
The influence of diphenylhydantoin and carbamazepine on the circadian rhythm of free urinary corticoids and on the suppressability of the basal and the "impulsive" activity by dexamethasone.
Acta endocr. (Kbh.) 72, 308 - 318 (1973).

23) KRIEGER, D. T., ALLEN, W., RIZZO, F., KRIEGER, H. P.:
Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels.
J. Clin. Endocr. 32, 266 - 284 (1971).

24) KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
5., überarbeitete und erweiterte Auflage, p. 90.
Stuttgart: Thieme 1972.

25) DE LACERDA, L., KOWARSKI, A., MIGEON, C. J.:
Integrated concentration and diurnal variation of plasma cortisol.
J. Clin. Endocr. 36, 227 - 238 (1973).

26) DE LACERDA, L., KOWARSKI, A., MIGEON, C. J.:
Diurnal variation of the metabolic clearance rate of cortisol. Effect on measurement of cortisol production rate.
J. Clin. Endocr. 36, 1043 - 1049 (1973).

27) MULROW, P. J., FORMAN, B. H.:
The tissue effects of mineralocorticoids.
Amer. J. Med. 53, 561 - 572 (1972).

28) NELSON, D. H.: Regulation of glucocorticoid release.
Amer. J. Med. 53, 590 - 594 (1972).

29) NOLTEN, W., VECSEI, P., KÖHLER, M., PURJESZ, I., WOLFF, H. P.: Untersuchungen über Sekretion und Stoffwechsel von Desoxycorticosteron an Gesunden und Kranken.
Verh. Ges. Inn. Med. 74, 1218 - 1221 (1968).

30) ODDIE, C. J., COGHLAN, J. P., SCOGGINS, B. A.:
Plasma deoxycorticosterone levels in man with simultaneous measurement of aldosterone, corticosterone, cortisol and 11-deoxycortisol.
J. Clin. Endocr. 34, 1039 - 1054 (1972).

31) ORTH, D. N., ISLAND, D. P.:
Light synchronization of the circadian rhythm in plasma cortisol (17-OHCS) concentration in man.
J. Clin. Endocr. 29, 479 - 486 (1969).

32) ORTH, D. N., ISLAND, D. P., LIDDLE, G. W.:
Experimental alteration of the circadian rhythm in plasma cortisol (17-OHCS) concentration in man.
J. Clin. Endocr. 27, 549 - 555 (1967).

33) PERKOFF, G. T., EIK-NES, K., NUGENT, C. A., FRED, H. L., NIMER, R. A., RUSH, L., SAMUELS, L. T., TYLER, F. H.:
Studies of the diurnal variation of plasma 17-hydroxycorticosteroids in man.
J. Clin. Endocr. 19, 432 - 443 (1959).

34) RAU, O.: Plasmacortisolkonzentration bei Gesunden und Patienten mit endokrinen Erkrankungen unter Ruhebedingungen und unter ACTH-Gabe.
Dissertationsschrift Tübingen 1975.

35) REIN/SCHNEIDER: Einführung in die Physiologie des Menschen.
16. Auflage, pp. 243 - 280.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1971.

36) RETIENE, K., ESPINOZA, A., MARX, K. H., PFEIFFER, E. F.: Über das Verhalten von ACTH und Cortisol im Blut von Normalen und von Kranken mit primärer und sekundärer Störung der Nebennierenrindenfunktion.
Klin. Wschr. 1965, 205 - 211.

37) SCHAMBELAN, M., BIGLIERI, E. G.:
Deoxycorticosterone production and regulation in man.
Clin. Res. 18, 125 (1970).

38) SCHAMBELAN, M., BIGLIERI, E. G.:
Deoxycorticosterone production and regulation in man.
J. Clin. Endocr. 34, 695 - 703 (1972).

39) SLATER, J. D. H., BARBOUR, B. H., HENDERSON, H. H., CASPER, A. G. T., BARTTER, F. C.:
Influence of the pituitary and the renin-angiotensin system on the secretion of aldosterone, cortisol, and corticosterone.
J. Clin. Invest. 42, 1504 - 1520 (1963).

40) SLAUNWHITE, W. R., SANDBERG, A. A.:
Transcortin: A corticosteroid-binding protein of plasma.
J. Clin. Invest. 38, 384 - 391 (1959).

41) WEITZMAN, E. D., FUKUSHIMA, D., NOGEIRE, C., ROFFWARG, H., GALLAGHER, T. F., HELLMAN, L.:
Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects.
J. Clin. Endocr. 33, 14 - 22 (1971).

42) WEST, C. D., MAHAJAN, D. K., CHAVRÉ, V. J., NABORS, C. J., TYLER, F. H.: Simultaneous measurement of multiple plasma steroids by radioimmunoassay demonstrating episodic secretion.
J. Clin. Endocr. 36, 1230 - 1236 (1973).

43) WISSER, H., DOERR, P., STAMM, D., FATRANSKA, M., GIEDKE, H., WEVER, R.: Tagesperiodik der Ausscheidung von Elektrolyten, Katecholaminmetaboliten und 17-Hydroxycorticosteroiden im Harn.
Klin. Wschr. 1973, 242 - 246.

LEBENSLAUF

Am 29. April 1951 wurde ich, Brigitte Nußbaum geb. Streich, als Tochter des kaufmännischen Angestellten Ernst Streich und der Renate geb. Bitzer in Ebingen geboren.
Im Frühjahr 1958 wurde ich in Ebingen eingeschult.
Nach vierjährigem Grundschulbesuch trat ich im Mai 1962 in das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Ebingen ein. Im Juni 1970 schloß ich meine Schulzeit mit dem Abitur ab.
Mit dem Medizinstudium, das ich ausschließlich an der Universität Tübingen absolvierte, begann ich im Wintersemester 1970/71. Im September 1971 habe ich das Vorphysikum, im März 1973 das Physikum abgelegt. Das Staatsexamen bestand ich am 16. Dezember 1976 an der Universität Tübingen.

city schnelldruck ohg, 87 Würzburg, Marcusstraße 10a